

9. 生物活性物質部

部長 宮崎 義継

概要

当研究部は、真菌感染症の病原因子の解明と宿主免疫制御、ならびに、感染症制御薬やワクチンの基盤強化と応用を目標とした調査研究を推進している。真菌症としては、*Cryptococcus gattii* による emerging fungal infection や、わが国では渡航者感染症としてみられるコクシジオイデス症やヒストプラズマ症、また移植医療等に関連し免疫不全宿主に発症するアスペルギルス症やカンジダ症などの深在性真菌症を主な研究対象としている。

各種真菌に関する病原因子解明に関する基盤研究、クリプトコックス属やアスペルギルス属の分子疫学や治療法に関する研究、疫学や臨床介入研究・病原体診断に関する調査研究を行った。宿主因子制御に関しては、病原体の認識分子や自然免疫機構の役割、ワクチン応用に関する研究を実施した。感染症制御薬に関しては、パイオインフォーマティクスを応用した新規薬剤の探索や薬剤耐性機構の研究、細胞内シグナル伝達制御の解明と応用に基づく新規薬剤のリード探索、既存薬の新規薬効の応用等に関する研究を行った。

今年度の主たる研究項目は下記のとおりである。

- I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発と疫学研究
- II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究
- III. 微生物の有用遺伝子探索による感染症治療薬開発と薬剤耐性機構に関する研究
- IV. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内シグナル伝達制御の解明と応用

各室の行った主な業務は、それぞれ以下のとおりである。

第1室は、真菌の病原因子に関する研究と真菌検査業務、真菌レファレンス業務を担当している。免疫不全宿主にみられる糸状菌感染症に多いアスペルギルス症やムーコル症に関して、病原因子同定と治療への応用に関する研究を行った。深在性真

菌症として最多のカンジダ属を対象とした研究では薬剤耐性機構と病原因子の解明を継続した。また、不明真菌の同定や診断困難例の確定診断に関する共同研究や行政検査等に対応した。

第2室は、宿主および病原微生物の細胞内シグナル伝達系の解明とそれを応用した疾病制御に関する研究や、新規あるいは既存薬の未知の薬物活性や薬物相互作用の探索を行った。また、検査業務のうち抗菌薬の収去検査を第4室と共同で実施した。

第3室は、宿主因子や免疫機構の制御に基づいた難治性感染症の病態研究やワクチンに関する基盤研究を行った。真菌感染症に関する検査業務では、薬剤感受性試験を担当した。

第4室は、パイオインフォーマティクスを応用して、放線菌や真菌の二次代謝産物等の天然物や代謝経路の解明や新規感染症制御薬の研究、新興感染症の分子疫学に関する研究を行った。検査業務として後発医薬品の収去検査について第2室を補佐した。

行政対応として、真菌に関する各種行政検査、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門委員、ベトナム国立衛生疫学研究so能力強化計画プロジェクトを実施した。

国際交流では、タイNIH、チェンマイ大学、ベトナムNIHEとヒストプラズマ症、クリプトコックス症に関する疫学研究診断や分子疫学調査に関する研究を実施した。

業績

調査・研究

- I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発と、疫学研究

1. 地域流行型真菌症の研究

(1) 国内分離 *Cryptococcus gattii* 株の分子疫学研究

H24 年度に新たに入手した、国内分離された *C. gattii* 株について、北米分離株や前年度までの国内分離との比較対照を目的にゲノム解析を行った。これまで分離された国内株、あるいは北米株の VGI~IV とは遺伝学的に異なるクラスターに分類可能な株であることが示され、日本国内で分離される株は独自に変異を獲得し土着している可能性が示された。

[宮崎義継、石川 淳、梅山 隆、田辺公一、金子幸弘、山越智、大野秀明、杉田 隆 (明治薬大)、大楠清文 (岐阜大)、川本進 (千葉大真菌医学研究センター)、関塚剛史・黒田 誠 (病原体ゲノム解析研究センター)]

(2) 日本国内で分離されたクリプトコックス属の菌種同定と薬剤感受性調査

国内で分離・保存されているクリプトコックス属や臨床分離株で検査依頼のあった株についての血清型再同定を行った。現在まで 114 株解析を行い、昨年度以降 *C. neoformans* 以外では、*C. liquefaciens* 1 株が同定された。また血清型 A 型の *C. neoformans* の薬剤感受性をみると、アゾール系、5-FC の各薬剤に対する感受性は良好であったが、幾何平均値では米国の報告と比較し amphotericin B の値が高値であった。

[大野秀明、梅山 隆、大川原明子、田辺公一、草地弘子、金子幸弘、山越 智、金城雄樹、宮崎義継]

(3) *Cryptococcus gattii* 株の実験的病原性解析

C. gattii 株は JP01 株 (VGIIa 型: 日本分離株)、JP02 株 (VGIIc 型: 日本分離株)、R265 株 (VGIIa 型: 北米分離株)、5815 株 (VGI 型: 日本分離株)、対照として *C. neoformans* H99 株を用いた。結果として、R265 株、JP02 株についてはクリプトコックス属の中でも比較的強い病原性を持つことが認められた一方、JP01 株は病原性の低い株であることが伺われた。また、*C. gattii* 株では病理組織学的に *C. neoformans* と異なり肺での炎症性反応に乏しく、とくに R265 株、JP02 株では解剖学的肺構造の著しい破壊像が特徴的と考えられた。さらに、この病原性には従来クリプトコックス属の病原因子とされるものとの相関が低いことが示された。

[大野秀明、山本修平 (日本大)、田辺公一、草地弘子、梅山 隆、金子幸弘、上野圭吾、山越 智、杉田 隆 (明治薬

大)、亀井克彦 (千葉大)、畠山修司 (東京大)、渋谷和俊 (東邦大)、金城雄樹、宮崎義継]

(4) *Cryptococcus neoformans* の潜伏感染診断系の検討

低酸素条件下での培養で *C. neoformans* の遺伝子発現について検討した。SST-REX 法を使用し、低酸素条件下で発現する膜・分泌蛋白として同定された CryN1 が、細胞外に分泌されることや細胞壁成分にも存在することが確認された。一方、CryN1 に対して 6 種類の抗体が得られ、これらを利用し CryN1 を標的とした ELISA 検出系を構築中である。

[大野秀明、山越 智、梅山 隆、草地弘子、橋本ゆき、田辺公一、金子幸弘、宮崎義継]

(5) 日本国内で分離された *Cryptococcus neoformans* (var. *grubii*) の分子疫学解析

平成 23 年度までに解析した *C. neoformans* (var. *grubii*) 44 株の株の MLST による疫学的解析結果には含まれていなかった新たな MLST 型の日本由来の *C. neoformans* の報告を行った。

[梅山 隆、大野秀明、草地弘子、田辺公一、山越 智、宮崎義継]

2. アスペルギルス症に関する研究

(1) *Aspergillus fumigates* Y1 及び B11 蛋白質の性状解析

Y1 及び B11 遺伝子 (3 種類のホモログが存在する) の蛋白質は、細胞から抽出した蛋白質でウエスタンブロットを行うと期待される分子量より大きい分子量にブロードに検出される。糖鎖修飾の可能性を検討するために、Tri-fluoro-methane-sulfonic acid (TFMS) による化学的な分解、NGaseF, O-glycosidase, Neuraminidase, N-glycosidase 等による酵素処理を行い糖鎖修飾について検討した。一部の蛋白質について糖鎖修飾について確認した。残りの不明な蛋白質については条件を変えて解析を進めている。

[山越 智、梅山 隆、橋本ゆき、田辺公一、大野秀明、宮崎義継]

(2) 免疫染色による *Aspergillus fumigates* B11 蛋白質の細胞局在についての解析

B11 蛋白質は、3 つのホモログ (B11a, B11b, B11c) からなり、生化学的解析により、分泌蛋白質であり細胞壁に存在することが判明している。免疫染色により、それを確認することを試みた。その結果、B11b では、細胞外マトリックスと考

えられるところに、ドット状のシグナルが確認できた。分泌後、その部分に集積する可能性が示唆された。他の蛋白質についても検討を続けている。

[山越 智、梅山 隆、橋本ゆき、田辺公一、大野秀明、宮崎義継]

(3) *Aspergillus fumigatus* の Mps1 プロテインキナーゼの研究

昨年までに Ku70 遺伝子欠損株 Afs35 から作製した、ATP アナログ 1NM-PP1 感受性となる変異株を使用した。この株に核小体マーカー NopA-mCherry を導入し、4D ライブイメージングを行うことによって、Mps1 のキナーゼ活性が正常な核分配に必須であることが示唆された。

[梅山 隆、山越 智、大野秀明、田辺公一、宮崎義継]

(4) *A. fumigatus* の Polo-like キナーゼの研究

A. fumigatus Afs35 を用い、ハイグロマイシン耐性遺伝子を含む DNA 断片を選択マーカーとして使い *A. fumigatus* の Polo-like キナーゼ *PLK1* の遺伝子破壊株を作製した。さらに、*PLK1* 遺伝子およびピリチアミン耐性遺伝子を含む DNA 断片を選択マーカーとして使い、遺伝子相補株を作製した。遺伝子破壊株は、親株と比べて生育が 6 割程度に遅くなり、分生子形成効率が顕著に低下していることから、*PLK1* 遺伝子は生育と分化に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

[梅山 隆、山越 智、大野秀明、田辺公一、宮崎義継]

(5) *A. fumigatus* の接着因子の候補の探索

Candida albicans の接着因子 Als3 の相同遺伝子 3 種類について、*A. fumigatus* Afs35 を用い、ハイグロマイシン耐性遺伝子を含む DNA 断片を選択マーカーとして使い 遺伝子破壊株・過剰発現株を作製した。いずれの遺伝子破壊株・過剰発現株も、生育・分化・肺胞上皮細胞への接着能に関して、親株と顕著な差が認められなかったことから、これら 3 種類の遺伝子は接着因子でないことが示唆された。

[石戸健一 (日本大)、梅山 隆、山越 智、大野秀明、田辺公一、宮崎義継]

(6) アスペルギルス感染症における呼気揮発性ガスの測定に関する検討。

アスペルギルス感染症の早期診断法の開発を目的として、肺感染マウスにおける呼気中の揮発性ガスを、ガスクロマトグラフ

質量分析装置を用いて測定した。本年度の検討では、十分な結果が得られなかったため、今後、条件の調整が必要である。

[金子幸弘、岩口伸一 (奈良女子大学)、横山耕治 (千葉大学)、宮崎義継]

3. カンジダ症に関する研究

(1) *Candida* 属臨床分離株の疫学解析

国内の主要医療機関において侵襲性感染を引き起こした *Candida* 属、特に分離頻度の高い *C. albicans* を収集し、遺伝子型解析結果と感染症発生動向および薬剤感受性との関連を明らかにすることを目的とした。臨床分離株の解析の準備段階として、コロニーダイレクト PCR 法や塩基配列解析法について検討し、多数の臨床分離株の遺伝子解析を効率よく進めることを可能にした。

[田辺公一、中山靖子、名木 稔、山越 智、梅山 隆、大野秀明、宮崎義継]

(2) フローシステムを用いた *Candida albicans* のバイオフィルム形成能と抗真菌薬の効果に関する検討

カテーテル感染症に類似した *C. albicans* のバイオフィルムを、フローシステムを用いて再現した。バイオフィルムの形成過程及び抗真菌薬の効果を連続撮影にて解析した。抗真菌薬の種類により、バイオフィルムに対する動的な作用の違いが明らかになった。

[金子幸弘、宮川 進 (株式会社アイカム)、宮崎義継]

(3) 薬剤耐性メカニズムとしてのステロール合成・代謝に関連する膜トランスポーター

アゾール耐性に関与する細胞外ステロールの供給源が血清中に存在すると考え、*C. glabrata* の血清への応答を調べた。血清添加は、*AUS1* の発現を強力的に誘導し、細胞外ステロール取り込みを誘導した。実際に細胞外ステロールの取り込みはステロール合成阻害剤による抗真菌作用を減弱させた。また、リポタンパク質を除去した血清は *AUS1* の発現を誘導したが、ステロール合成阻害剤の効果を減弱させなかった。以上の結果より、血清中のリポタンパク質が *C. glabrata* にとってステロール供給源となりうること、また血清中のリポタンパク質以外の何らかの因子が細胞外ステロール取り込みを活性化することを明らかにした。

[田辺公一、中山浩伸 (鈴鹿高専・生物応用化学科)、名木 稔、

山越 智、梅山 隆、大野秀明、宮崎義継]

4. ヒストプラズマ症に関する国際共同研究

(1) タイ北部におけるヒストプラズマ症の調査

昨年度から続いてタイ・チェンマイ大学とチェンマイ地方におけるヒストプラズマ症の発生動向に関する調査を行った。結核症疑いで、喀痰塗抹法抗酸菌陰性の症例から得られ、臨床検査に供された喀痰などの臨床検体を対象に、ヒストプラズマ属を検出する PCR 法を行ったところ、約 1% の症例でヒストプラズマ属 PCR 法が陽性を示し、臨床的にもヒストプラズマ症と矛盾しないことがわかった。このように、結核疑い症例にヒストプラズマ症が含まれることが判明したことは、今後診療において両者を常に鑑別する必要性を示した。

[大野秀明、田辺公一、草地弘子、山越 智、梅山 隆、宮崎義継、Trepradab Norkaew、Pojana Sriburee (チェンマイ大)]

(2) タイにおけるヒストプラズマ症の感染源ならびにヒストプラズマ属生息状況調査

タイはヒストプラズマ症の流行地域でありヒストプラズマ属の侵淫地域と考えられているが、環境中における菌の存在を証明した例はない。タイ・チェンマイにおける遺伝子検出法を用いた検討から、ヒストプラズマ属はクリプトコックス属と同様、家禽類の糞で汚染された土壌に存在することが認められ、これが一般的な感染源となっている可能性が示唆された。さらに、タイ・バンコクでの調査から比較的広範囲にヒストプラズマ症の感染源となりうる土壌が存在することが伺われた。

[大野秀明、田辺公一、草地弘子、山越 智、梅山 隆、宮崎義継、Trepradab Norkaew、Pojana Sriburee (チェンマイ大)、Natteewan Poonwan (タイ NIH)]

(3) 北部ベトナム地域におけるヒストプラズマ症の疫学

ハノイ市を中心とする北部ベトナムにおけるヒストプラズマ症の疫学研究、ヒストプラズマ属の環境中生息状況調査を行った。ハノイ市における医療機関で呼吸器感染症が疑われた症例を対象にしたヒストプラズマ症の疫学調査では、培養法からヒストプラズマ症の確定診断が得られた症例は現時点まで確認できなかったが、抗ヒストプラズマ抗体の陽性率は

約 18% であった。また環境検体については約 120 検体を採取しヒストプラズマ属検出の検討に供した。今回の我々の結果から、ベトナムにおいてもヒストプラズマ属感染は稀な事象ではないことが推定され、ベトナムにおける本症に関する初めての疫学的情報の一端と考えられた。

[大野秀明、田辺公一、草地弘子、山越 智、梅山 隆、宮崎義継、Hoang Thi Thu Ha (ベトナム国立衛生疫学研究所)、Nguyen Van Tien (ハノイ・バクマイ病院)]

5. 侵襲性真菌症に関する多施設臨床研究

(1) 慢性肺アスペルギルス症を対象とした無作為化臨床試験

確立した治療法が無い慢性肺アスペルギルス症に対して、アムホテリシン B リポソーム製剤とボリコナゾール注射薬の初期治療に関する非盲検無作為化臨床試験を実施し、菌種同定と薬剤感受性試験も実施した。

[宮崎義継、大野秀明、大川原明子、金城雄樹、金子幸弘、草地弘子、倉島篤行 (複十字病院)、小川賢二 (東名古屋病院)、鈴木克洋 (近畿中央胸部疾患センター)、沖本二郎 (川崎医大)、藤内 智 (旭川医療センター)、泉川公一・河野 茂 (長崎大) ほか]

(2) 発熱性好中球減少症に対するイトラコナゾールとエキノキャンディンの多施設無作為化臨床試験

本試験で病原真菌の同定と薬剤感受性試験を実施した。本年度は、肝膿瘍由来の 1 件の真菌を同定した。

[金子幸弘、大野秀明、大川原明子、金城雄樹、田辺公一、梅山 隆、山越 智、草地弘子、吉田 功 (四国がんセンター)、宮崎義継、ほか]

II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究

1. カンジダ菌血症の経過に及ぼす細菌感染の影響

真菌・細菌共感染マウスモデルを用いて、共感染した細菌が真菌排除に及ぼす影響を解析した。マウスに *Candida albicans* の単独感染または腸管内常在菌の *Novosphingobium* 属細菌と共感染させたところ、共感染群では腎臓内の真菌数および炎症性サイトカイン産生の増加を認めた。その病態に

は、NKT 細胞などのリンパ球が産生する IFN γ とよばれる蛋白が関与することが分かった。また、緑膿菌と *C. albicans* の共感染においても真菌感染の増悪を認めた。このことから、カンジダと細菌の重複感染では、細菌による自然免疫の活性化が真菌の排除に影響を及ぼすことが示唆された。

[樽本憲人、金城雄樹、北野尚樹、大川原 明子、上野圭吾、笹井大督・篠崎 稔・渋谷和俊（東邦大学）、宮崎義継]

2. 真菌感染免疫における LMIR3 の役割

免疫グロブリン様受容体 LMIR3 (leukocyte mononuclear immunoglobulin-like receptor 3)は、細胞内ドメインに抑制型モチーフを有する抑制型受容体であるが、感染応答における機能は明らかでない。野生型マウスと LMIR3 欠損マウスを用いて、*Candida albicans* (*Ca*) に対する応答性を比較した。

LMIR3 欠損マウスは、*Ca* の致死感染において生存率が有意に高く、臓器内菌数も少ない傾向にあった。また、骨髓由来の CD11c 陽性樹状細胞を各種抗原で刺激し、IL-6 の産生性を比較したところ、LMIR3 が欠損した樹状細胞では、*Ca* の菌体やマンナン刺激では IL-6 の産生性は増加したが、LPS 刺激では IL-6 の産生性は有意に低下した。LMIR3 欠損マウスが感染抵抗性になる要因や *Ca* が LMIR3 を悪用して感染を有利に展開している可能性について検証を続けている。

[上野圭吾、金城雄樹、大川原 明子、北浦次郎・伊沢久未（東京大学医科学研究所）、宮崎義継]

3. クリプトコックス属に対する免疫応答の研究

(1) *Cryptococcus gattii* に対する Th1 応答の解析

C. gattii (*Cg*)は、*C. neoformans* (*Cn*)に比べると感染時に Th1 応答を殆ど誘導しないことが本菌の高病原性をもたらす可能性がある。今年度は、*Cg* による Th1 応答を評価する *in vitro* の実験系を構築した。*Cg* または *Cn* を感染マウスから回収した脾臓細胞を *Cg* または *Cn* で再刺激し、培地上清中の IFN- γ を評価した。どちらで免疫した場合も、*Cn* で再刺激すると IFN- γ の産生を認めたのに対し、*Cg* で再刺激した場合はどちらの脾臓細胞からも IFN- γ の産生を認めなかった。この結果は *Cg* の場合、*Cn* 刺激とは異なり、抗原特異的 T 細胞が何らかの要因で再誘導されなかったことを示唆している。T 細胞の誘導には抗原提示細胞のはたらきが必須であることから、

今後 *Cg* が樹状細胞の活性化に及ぼす影響を解析する予定である。

[上野圭吾、大川原 明子、金子幸弘、金城 雄樹、宮崎義継]

(2) 高病原性クリプトコックス症の免疫原性および病原性に関する研究

高病原性の *C. gattii* における免疫応答と病原性の関連を検討した。マウス呼吸器感染モデルを用いて、*C. neoformans* H99 株と *C. gattii* 高病原性株の免疫抑制状態における生存率の相違を比較した。その結果、免疫抑制状態において、*C. neoformans* の生存率が低下したが、*C. gattii* 高病原性株では生存率は変わらなかった。また、*in vitro* の検討において、*C. neoformans* と比較し、*C. gattii* 高病原性株は樹状細胞の免疫応答を誘導しにくいことが判明した。

[金子幸弘、金城雄樹、上野圭吾、大野秀明、宮崎義継]

4. 糖脂質抗原による肺炎球菌ワクチン増強効果の解析

肺炎球菌は成人肺炎の最も頻度の高い起炎菌である。本研究では新規の肺炎球菌ワクチン開発を目指した基礎的検討を行った。マウスに肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質抗原の新規併用ワクチンを接種することにより、蛋白抗原に対する IgG 抗体価が上昇し、肺炎球菌の排除が促進され、高い生存率をもたらした。併用ワクチン接種マウスでは、蛋白抗原に対する特異的な CD4T 細胞の誘導を示す結果を得た。そのことから、糖脂質抗原の併用による NKT 細胞の活性化により、CD4T 細胞の誘導が増強し、抗体産生を増強させることが示唆された。

[金城雄樹、井澤 由衣奈、大川原 明子、金子幸弘、上野圭吾、小川伸子、朴 貞玉（大阪大学微生物病研究所）、川上和義（東北大学）、竹山春子（早稲田大学理工学術院）、大石和徳（感染症情報センター）、宮崎義継]

5. 肺炎球菌多糖ワクチン抗原認識機構の解析

現行の成人用肺炎球菌ワクチンは胸線非依存性抗原である多糖抗原であることから、メモリー細胞が誘導されず、ブースター効果が期待できない。その効果を増強する方法を模索するため、肺炎球菌多糖抗原ワクチンによる抗体産生機序の解析を行った。その結果、肺炎球菌多糖ワクチン

抗原の認識に Dectin-2 という分子が重要な役割を担うことを見出した。Dectin-2 を欠損したマウスでは、肺炎球菌多糖抗原ワクチンによる抗体産生の障害を認めたが、糖脂質抗原による NKT 細胞の活性化により抗体産生が回復した。そのことより NKT 細胞が抗体産生に影響を与える可能性が示唆された。

[金城雄樹、宮崎義継、宮坂智充・川上和義 (東北大学)]

6. 生体防御に関与するサイトカイン LECT2 の解析

LECT2 のレセプター候補 X 発現細胞株数種類および抗 X 蛋白質抗体を用い、フローサイトメトリーにより LECT2 結合の特異性の検討を行った。その結果、LECT2 が X 蛋白質と特異的に結合すること、さらにその結合がそれぞれの蛋白質の性質によると考えられる特徴を有することが示唆された。

[山越 智、橋本ゆき、梶川益紀 (ACTGen 社)、梅山 隆、田辺公一、大野秀明、宮崎義継]

III. 微生物の有用遺伝子探索による感染症薬開発と薬剤耐性機構に関する研究

1. 感染症治療薬開発に関する研究

(1) 次世代シーケンサーを用いた放線菌からの生物活性物質生合成遺伝子の探索

種々の放線菌や真菌が持つ生物活性物質生合成遺伝子を見出すために、次世代シーケンサーを用いて 2 株の放線菌のゲノムシーケンシングを行い、4 株の真菌ゲノムシーケンスの比較を行った。

[石川 淳、関塚剛史・黒田 誠 (病原体ゲノム解析研究センター)]

(2) 生物活性物質生合成遺伝子探索ツールの開発

感染症治療薬のシードとなる生物活性物質の生合成に与るタンパクに頻繁に見出されるドメインを指標として、放線菌ゲノムに含まれる生物活性物質生合成遺伝子クラスターを効率的に見出すためのウェブツール (2ndFind, <http://biosyn.nih.gov/2ndfind/>) の開発において、アミノグリコシド系抗生物質の生合成遺伝子の検出効率を向上させる改良を行った。

[石川 淳]

(3) キャンディン系抗真菌化合物の生合成遺伝子の解析

糸状菌の生産するキャンディン系抗真菌化合物の生合成を明らかにすることを目的とし、これまでに次世代シーケンサーを用いたゲノム解析・ゲノム情報を用いた生合成遺伝子の探索を行ってきた。本年度は、見出された酸化還元酵素をコードする遺伝子の破壊株を作製し、生産性を LC-MS にて確認した結果、その化合物の生産性が消失することが判明し、相補実験により生産性が回復した。これらの結果から、見出された遺伝子は、キャンディン系抗真菌化合物の生産に関与していることを明らかにした。

[星野泰隆、荒井裕太郎、石川 淳]

(4) キャンディン系抗真菌化合物の生合成遺伝子の改変による新規抗真菌物質の創製

キャンディン系抗真菌化合物の環状ペプチド鎖部分を構成するアミノ酸の部分構造を変異させるために、取り込まれるアミノ酸の生合成に関与すると予想される遺伝子の破壊株を用いて、環状ペプチド鎖部分の異なる新規キャンディン系化合物の生産を試みた。結果、遺伝子破壊株において、野生株では生産されていない化合物を生産していることが判明した。しかし、この培養菌体抽出物においては、抗真菌活性が認められなかった。今後、生合成経路の改変による新たな化合物の生産する方法を用いて、抗真菌活性を有する化合物生産を目指す。

[星野泰隆、荒井裕太郎、石川 淳]

2. 薬剤耐性機構に関する研究

(1) キャンディン系抗真菌化合物の生産性とキャンディン系抗真菌化合物耐性の関係

臨床におけるキャンディン系抗真菌薬への耐性には FKSI のアミノ酸配列の変異が関与すると報告されているが、キャンディン系抗真菌化合物生産株の FKSI にはそのような変異が存在しないことがゲノム解析から判明している。そこで、生産株の自己耐性機構の解明ならびに耐性の付与による生産性の向上を目的に、FKSI に耐性変異を導入し耐性化を試みた。その結果、キャンディン系抗真菌化合物 (ミカファンギン、キヤスポファンギン等) に対する耐性度が野生株と比較して向上した。キャンディン系抗真菌化合物の生産性に関しては、現在検討中である。

[星野泰隆、清野優花、石川 淳]

(2) LC-MS を用いたアミノグリコシドリン酸化酵素の活性測定法の開発

アミノグリコシドリン酸化酵素のカイネティクスアッセイを行うために、リン酸化物を HILIC カラムを用いた HPLC で分離し、続いて MS によって定量検出する方法を開発した。反応生成物を直接定量する点が従来法とは異なる。

[滝野有花、星野泰隆、石川 淳]

IV. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内シグナル伝達制御の解明と応用

1. プロテインキナーゼ阻害物質の評価

文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」化学療法基盤支援活動において、プロテインキナーゼ阻害の検定 (II) を担当した。前年度に引き続き、NRK 細胞を PDGF で刺激し、活性化される PDGF レセプターチロシンキナーゼおよび主要な細胞内シグナル伝達経路に対する阻害効果をウェスタンブロットにより検出する系 (アッセイ系 1)、293T 細胞にチロシンキナーゼを一過性に発現させて、cell-based ELISA により細胞内ホスホチロシンレベルを測定する系 (アッセイ系 2) を用い、依頼サンプル、理研化療パイロットライブラリー、標準阻害剤キット等の化合物評価を行った。今年度支援班より依頼された 88 サンプルのうち、アッセイ系 1 において何らかの阻害活性があると判定されたものは 29 サンプルあったが、アッセイ系 2 では陽性サンプルはなかった。

[福山まり、且 慎吾・矢守隆夫 (癌研)、深澤秀輔]

2. *Candida albicans* に対する併用療法に関する検討

FDA approved drug 640 薬剤と FLCZ の併用効果を *in vitro* で検討した。640 薬剤のうち、相加・相乗的に作用する薬剤、拮抗的に作用する薬剤の構造活性相関についての知見が得られた。また、拮抗作用を示す薬剤のうち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤の拮抗するメカニズムについて、排出ポンプとの関連性を見いだした。

[金子幸弘、深澤秀輔、大野秀明、梅山 隆、田辺公一、宮崎義継]

3. 核内受容体作用物質の C 型肝炎ウイルス (HCV) の阻害作用

レチノイン酸受容体およびレチノイド X 受容体のリガンド、レチノイドおよびレキシノイドは JFH-1 感染細胞で HCV 阻害作用を示したが、レプリコン細胞でもその RNA と NS5A 蛋白質を阻害した。このことにより HCV の RNA 複製を阻害することが示唆された。また、これらは HCV 持続感染細胞でも HCV RNA 阻害を示した。さらにインターフェロンと同時に作用させたところ併用効果があり、臨床応用への可能性が示唆された。

[村上裕子、鈴木哲朗 (浜松医大)、脇田隆宇 (ウイルス 2 部)、深澤秀輔]

4. BET ファミリータンパク質に関する研究

bromodomain は、ヒストンテールのアセチル化リジンと相互作用する約 110 アミノ酸のモチーフである。BET ファミリータンパク質は 2 つの bromodomain と ET (extra-terminal) domain と呼ばれる領域を特徴とするクロマチン結合タンパク質群であり、ヒストンコードの読み取りを行うエピジェネティクス制御因子として、様々な遺伝子の発現制御に関わっている。BET ファミリーには bromodomain、ET domain 以外にも、機能不明の保存された領域がある。今回 BET ファミリーの 2 つの bromodomain 間に、12 アミノ酸からなる保存された配列があることを見だし、その配列が BET ファミリータンパク質の核局在シグナルの一部であることを明らかにした。

[深澤秀輔]

レファレンス業務

医療機関や研究機関、自治体、他省庁などからの要請にもとづき、真菌感染症の診断、真菌に関する調査、真菌症に関する相談業務などを行った。平成 24 年度は、真菌症疑いならびに診断困難例等の臨床検体からの真菌検出、血清診断、培養真菌の同定不能例における菌種同定依頼など計 37 件 (菌株 35 株、臨床検体 28 検体)、ならびに行政検査 1 件の対応にあたった。これらの検査の結果、感染症法の対象となる真菌の分離、検出は認めなかったが、アスペルギルス症の原因

真菌として *non fumigatus* による感染症例が比較的多く認められた。

[大野秀明、中山靖子、草地弘子、梅山 隆、田辺公一、金子幸弘、大川原明子、山越 智、金城雄樹、宮崎義継]

品質管理に関する業務

収去検査による抗生物質医薬品の力価試験

今年度の医薬品等一斉監視指導・収去検査（後発医薬品品質確保対策）においては、抗生物質医薬品 2 品目 40 ロット（メロペナム注射用 24 ロット、ミノサイクリン塩酸塩注射用 5 ロット、顆粒 2 ロット、錠剤 6 ロット、カプセル 3 ロット）について力価試験を担当し、日局各条記載の液体クロマトグラフィー法に準拠した定量法により行った。いずれの収去品も含有量は規格範囲内にあり、すべて「適合」と判定された。

[村上裕子、石川 淳、深澤秀輔、星野泰隆、金子幸弘、宮崎義継]

国際協力関係業務

ベトナム国立衛生疫学研究所の、高危険度病原体に係るバイオセーフティ並びに実験室診断能力の向上と連携強化プロジェクトのうち、ヒストプラスマ症診断能力、ヒストプラスマ属取扱技術の向上を目的に、JICA の協力のもと現地担当者との情報交換を行った。

[大野秀明、田辺公一、宮崎義継]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

- 1) Miyasaka T, Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine*. 30:3304-3310, 2012.
- 2) Kimura M, Araoka H, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida A, Izutsu K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. *Cunninghamella bertholletiae* pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation. *Med Mycol*. 50:412-416, 2012.
- 3) Miyazaki H, Kobayashi R, Ishikawa H, Awano N, Yamagoe S, Miyazaki Y, Matsumoto T. Activation of COL1A2

- promoter in human fibroblasts by *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 65:481-487, 2012.
- 4) Gyotoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S. A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. *Med Mycol*. 50:631-636, 2012.
- 5) Fukazawa H, Suzuki T, Wakita T, Murakami Y. A cell-based, microplate colorimetric screen identifies 7,8-benzoflavone and green tea gallate catechins as inhibitors of the hepatitis C virus. *Biol Pharm Bull*. 35:1320-1327, 2012.
- 6) Nagao JI, Cho T, Uno J, Ueno K, Imayoshi R, Nakayama H, Chibana H, Kaminishi H. *Candida albicans* Msi3p, a homolog of the *Saccharomyces cerevisiae* Sse1p of the Hsp70 family, is involved in cell growth and fluconazole tolerance. *FEMS Yeast Res*. 12:728-737, 2012.
- 7) Iwamura C, Shinoda K, Endo Y, Watanabe Y, Tumes DJ, Motohashi S, Kawahara K, Kinjo Y, Nakayama T. Regulation of memory CD4T cell pool size and function by NKT cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109:16992-16997, 2012.
- 8) Fukazawa H, Masumi A. The conserved 12-amino acid stretch in the inter-bromodomain region of BET family proteins functions as a nuclear localization signal. *Biol Pharm Bull*. 35:2064-2068, 2012.
- 9) Tarumoto N, Sujino K, Yamaguchi T, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y, Maesaki S. A first report of *Rothia aeria* endocarditis complicated by cerebral hemorrhage. *Intern Med*. 51:3295-3299, 2012.
- 10) Yamamura H, Ohnishi Y, Ishikawa J, Ichikawa N, Ikeda H, Sekine M, Harada T, Horinouchi S, Otaguro M, Tamura T, Suzuki K, Hoshino Y, Arisawa A, Nakagawa Y, Fujita N, Hayakawa M. Complete genome sequence of the motile actinomycete *Actinoplanes missouriensis* 431(T) (= NBRC 102363(T)). *Stand Genomic Sci*. 7:294-303, 2012.
- 11) Murakami Y, Fukasawa M, Kaneko Y, Suzuki T, Wakita T, Fukazawa H. Selective estrogen receptor modulators inhibit hepatitis C virus infection at multiple steps of the virus life

- cycle. *Microbes Infect.* 15:45-55, 2013.
- 12) Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, Takagi T, Tanamachi C, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Kishi K, Fujii T, Takemura H, Watanabe H, Miyazaki Y. Determination of Epidemiology of Clinically Isolated *Cryptococcus neoformans* Strains in Japan by Multilocus Sequence Typing. *Jpn J Infect Dis.* 66:51-55, 2013.
- 13) Tanaka AR, Noguchi K, Fukazawa H, Igarashi Y, Arai H, Uehara Y. p38MAPK and Rho-dependent kinase are involved in anoikis induced by anicequol or 25-hydroxycholesterol in DLD-1 colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 430:1240-1245, 2013.
- 14) Zheng H, Miyakawa T, Sawano Y, Yamagoe S, Tanokura M. Expression, high-pressure refolding and purification of human leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2).. *Protein Expr Purif.* 88:221-229, 2013.
- 15) Nagi M, Tanabe K, Nakayama H, Yamagoe S, Umeyama T, Oura T, Ohno H, Kajiwara S, Miyazaki Y. Serum cholesterol promotes the growth of *Candida glabrata* in the presence of fluconazole. *J Infect Chemother.* 19:138-143, 2013.
- 16) Sugiura K, Sugiura N, Yagi T, Iguchi M, Ohno H, Miyazaki Y, Akiyama M. Cryptococcal cellulitis in a patient with bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 93:187-188, 2013.
- 17) Okumura A, Suzuki T, Miyatake H, Okabe T, Hashimoto Y, Miyakawa T, Zheng H, Unoki-Kubota H, Ohno H, Dohmae N, Kaburagi Y, Miyazaki Y, Tanokura M, Yamagoe S. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is a zinc-binding protein. *FEBS Lett.* 587:404-409, 2013.
- 18) Niimi K, Woods MA, Maki K, Nakayama H, Hatakenaka K, Chibana H, Ikeda F, Ueno K, Niimi M, Cannon RD, Monk BC. Reconstitution of high-level micafungin resistance detected in a clinical isolate of *Candida glabrata* identifies functional homozygosity in glucan synthase gene expression. *J Antimicrob Chemother.* 67:1666-1676, 2012.
- 19) Tarumoto N, Kinjo Y, Ueno K, Okawara A, Watarai H, Taniguchi M, Maesaki S, Miyazaki Y. A limited role for iNKT cells in controlling systemic *Candida albicans* infection. *Jpn J Infect Dis.* 65:522-526, 2012.
- 20) Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, Miyazaki Y, Yoshinari T, Kartsonis NA, Niki Y. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 32:387-397, 2013.
2. 和文発表
- 1) 金城雄樹. iNKT 細胞による細菌糖脂質の認識および肺炎球菌感染防御における重要性. *医学のあゆみ.* 241:601-602, 2012.
- 2) 抗真菌薬臨床評価委員会. 日本化学療法学会抗真菌薬臨床評価委員会 指針. *日本化学療法学会雑誌.* 60:348-353, 2012.
- 3) 宮崎義継, 河野 茂. 特集: 真菌と免疫・アレルギー 3. アスペルギルス属と免疫・アレルギー. *アレルギーの臨床.* 32:615-618, 2012.
- 4) 宮崎義継, 金子幸弘, 梅山 隆, 田辺公一, 大野秀明. *Cryptococcus gattii* 感染症. *感染症.* 42:172-175, 2012.
- 5) 宮崎義継, 大野秀明. 特集 感染症医薬品開発の現況 真菌症に関する診断法の現状と展望. *最新医学.* 67:2566-2571, 2012.
- 6) 金城雄樹. 肺におけるインバリアント NKT 細胞による糖脂質抗原認識と細菌感染防御. *実験医学.* 30:152-157, 2012.
- 7) 宮崎義継. 第20回呼吸器疾患・感染症研究会 わが国の深在性真菌症、特にクリプトコックス症. *Progress in Medicine.* 32:2737-2744, 2012.
- 8) 宮崎義継. <特集>真菌症 2012 年現在. *病原微生物検出情報.* 34:1-2, 2013.
- 9) 大野秀明, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 宮崎義継. <特集関連情報> *Cryptococcus gattii* によるクリプトコックス症. *病原微生物検出情報.* 34:4-5, 2013.
- 10) 金子幸弘, 宮崎義継. 新薬の最近の話題 カスポファンギン. *分子呼吸器病.* 17:107-110, 2013.
- 11) 上野圭吾, 松本靖彦, 関水久, 金城雄樹, 知花博治. 腸管常在性真菌が腸管に定着する仕組みを探る -*Candida glabrata* の乳酸脱水素酵素 Cyb2 は腸管定着に

必要な因子-. 日本農芸化学学会誌 化学と生物.
50:320-321, 2012.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Ohno H, Tanabe K, Kaneko Y, Umeyama T, Yamagoe S, Miyazaki Y. Nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June 11-15, 2012, Berlin, Germany.
- 2) Umeyama T, Ohno H, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Multi-locus sequence typing epidemiology of *Cryptococcus neoformans* strains clinically isolated in Japan. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June 11-15, 2012, Berlin, Germany.
- 3) Tanabe K, Ohno H, Umeyama T, Yamagoe S, Chibana H, Miyazaki Y. Genetic analysis of echinocandin-resistant *Candida glabrata* isolated in Japan. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June 11-15, 2012, Berlin, Germany.
- 4) Niimi M, Tanabe K, Niimi K, Lamping E, Nagi M, Holmes AR, Keniya MV, Monk BC, Cannon RD. Milbemycins are broad-spectrum fungal multidrug efflux pump inhibitors that interact directly with the transmembrane domains of *Candida albicans* Cdr1p and Cdr2p. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June 11-15, 2012, Berlin, Germany.
- 5) Murayama S, Yamada T, Makimura K, Hoshino Y, Ishikawa J, Kuroda M, Hirose D, Ogawa Y, Watanabe S. Electrophoretic karyotyping of *Trichophyton mentagrophytes* sensu lato. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June 11-15, 2012, Berlin, Germany.
- 6) Ishikawa J. 2ndFind: a Web-Based Support Tool to Find Secondary Metabolite Biosynthetic Gene Cluster. International Conference of Natural Products Biosynthesis. June 17-22, 2012, Awaji.
- 7) Kaneko Y, Miyagawa S, Takeda O, Hakariya M, Ohno H, Miyazaki Y. Fungicidal effectiveness against biofilms of

Candida albicans. 6th ASM conference of biofilms. September 29-October 4, 2012, Miami, USA.

- 8) Fukasawa M, Anai R, Shirasago Y, Saito K, Murakami Y, Fukazawa H, Suzuki T, Wakita T, Chiba T, Hanada K. Isolation and characterization of a mutant hepatitis C virus adapted to mouse CD81. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. October 5-9, 2012, Venice, Italy.

2. 国内学会

- 1) 金子幸弘, 小畑陽子, 西野友哉, 掛屋 弘, 瀬藤光利, 宮崎義継, 古巢 朗, 河野 茂. 質量顕微鏡による IgA 腎症モデルの病態解析. 第 109 回日本内科学会. 4 月 13-15 日, 2012 年, 京都.
- 2) 泉川公一, 三原 智, 森永芳智, 中村茂樹, 今村圭文, 宮崎泰可, 掛屋 弘, 山本善裕, 柳原克紀, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継, 田代隆良, 河野 茂. 長崎大学病院における *Cryptococcus* の Multilocus Sequence Typing を用いた分子疫学調査. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会. 4 月 20-22 日, 2012 年, 神戸.
- 3) 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. 新規抗真菌併用薬の探索. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4 月 25-26 日, 2012 年, 長崎.
- 4) 大野秀明, 田辺公一, 杉田 隆, 畠山修司, 大久保陽一郎, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 金城雄樹, 渋谷和俊, 亀井克彦, 宮崎義継. 北米流行型 *Cryptococcus gattii* 株の病原性、病原因子の解析-国内臨床分離株を中心に-. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4 月 25-26 日, 2012 年, 長崎.
- 5) 渋谷和俊, 大久保陽一郎, 大野秀明, 宮崎義継, 田辺公一, 金子幸弘, 山越 智, 梅山 隆, 安藤常浩, 若山 恵. *Cryptococcus gattii* 感染症における病理組織学的解析. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4 月 25-26 日, 2012 年, 長崎.
- 6) 名木 稔, 田辺公一, 山越 智, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. 病原真菌 *Candida glabrata* はユニークなステロールトランスポーターによりアゾール耐性となりうる. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4 月 25-26 日,

- 2012年, 長崎.
- 7) 梅山 隆, 山越 智, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継. 侵襲性肺アスペルギルス症の主要原因菌 *Aspergillus fumigatus* による肺胞上皮細胞への接着と侵入. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4月 25-26 日, 2012年, 長崎.
 - 8) 山越 智, 梅山 隆, 田辺公一, 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* 分泌蛋白質 B-11 の病原性の解析とサンドイッチ ELISA 系の構築. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4月 25-26 日, 2012年, 長崎.
 - 9) 金城雄樹. Meet the Expert 4 「自然リンパ球による感染防御～感染免疫における NKT 細胞の役割とワクチンへの応用の可能性～」. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4月 25-26 日, 2012年, 長崎.
 - 10) 樽本憲人, 金城雄樹, 大川原明子, 前崎繁文, 渋谷和俊, 宮崎義継. マウスモデルにおける自然免疫の活性化によるカンジダ増悪の免疫学的解析. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4月 25-26 日, 2012年, 長崎.
 - 11) 田辺公一, 大野秀明, 梅山 隆, 知花博治, 宮崎義継. *Candida* 臨床分離株におけるミカファンギン感受性と FKS 遺伝子の解析. 第 60 回日本化学療法学会学術集会. 4月 26-27 日, 2012年, 長崎.
 - 12) 右山洋平, 柳原克紀, 金子幸弘, 原田陽介, 山田康一, 長岡健太郎, 森永芳智, 宮崎泰可, 中村茂樹, 今村圭文, 泉川公一, 掛屋 弘, 山本善裕, 田代隆良, 上平 憲, 河野 茂. N-Acyl homoserine lactonase (AiiM) による緑膿菌の病原性制御. 第 60 回日本化学療法学会学術集会. 4月 26-27 日, 2012年, 長崎.
 - 13) 梅山 隆, 山越 智, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* プロテインキナーゼの特異的阻害による病原性制御. 第 60 回日本化学療法学会学術集会. 4月 26-27 日, 2012年, 長崎.
 - 14) 梅山 隆, 山越 智, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* の肺胞上皮細胞への接着と侵入機構. 第 33 回関東医真菌懇話会学術集会. 5月 26 日, 2012年, 東京.
 - 15) 金城雄樹, 樽本憲人, 笹井大督, 大川原明子, 上野圭吾, 井澤由衣奈, 篠崎 稔, 竹山春子, 前崎繁文, 渋谷和俊, 宮崎義継. NKT 細胞の活性化によるカンジダ増悪機序の免疫学的解析～マウスモデルを用いた解析～. 第 33 回関東医真菌懇話会. 5月 26 日, 2012年, 東京.
 - 16) 金子幸弘. 感染症総合管理 1a 「カビが起す重篤な感染症」. 知の市場. 6月 15 日, 2012年, 東京.
 - 17) 石川 淳. 二次代謝産物研究における次世代シーケンサーの利用. 平成 24 年度日本農芸化学会東北支部シンポジウム. 6月 30 日, 2012年, 秋田.
 - 18) 樽本憲人, 金城雄樹, 笹井大督, 大川原明子, 上野圭吾, 井澤由衣奈, 篠崎 稔, 竹山春子, 前崎繁文, 渋谷和俊, 宮崎義継. NKT 細胞の活性化によるマウスカンジダ増悪機序の解析. 第 23 回日本生体防御学会. 7月 9-11 日, 2012年, 東京.
 - 19) 金城雄樹, 朴 貞玉, 大石和徳, 川上和義. 肺炎球菌感染防御における NKT 細胞の役割の解析及び NKT 細胞の活性化を応用した肺炎球菌ワクチン開発. 第 5 回感染病態研究フロンティア. 8月 4 日, 2012年.
 - 20) 金子幸弘. シンポジウム 10 バイオフィルム研究をめぐる最近の潮流 (学際企画) 4) 真菌バイオフィルム. 第 61 回日本感染症学会東日本地方回学術集会/第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会/第 95 回日本細菌学会関東支部総会. 10月 10-12 日, 2012年, 東京.
 - 21) 宮崎義継, 荒岡秀樹, 梅山 隆, 田辺公一, 山越 智, 大野秀明. シンポジウム 2 症例から考える真菌症 : 診断・治療の難しさ、感染症としての面白さ 4) 接合菌症を疑うときに何をするか. 第 61 回日本感染症学会東日本地方回学術集会/第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会/第 95 回日本細菌学会関東支部総会. 10月 10-12 日, 2012年, 東京.
 - 22) 金城雄樹, 山越 智, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. カンジダ細胞壁マンナンの構造と炎症性サイトカイン誘導の関係. 第 61 回日本感染症学会東日本地方回学術集会/第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会/第 95 回日本細菌学会関東支部総会. 10月 10-12 日, 2012年, 東京.
 - 23) 町田安孝, 福島康次, 三好祐頭, 吉田 敦, 奥住捷子, 亀井克彦, 宮崎義継, 福田 健. 気管支鏡検査 (TBLB および BAL) にて診断された肺コクシジオイド症の一例.

- 第 61 回日本感染症学会東日本地方回学術集会/第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会/第 95 回日本細菌学会関東支部総会. 10 月 10-12 日, 2012 年, 東京.
- 24) 田辺公一, 名木 稔, 梅山 隆, 金子幸弘, 山越 智, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida glabrata* の鉄欠乏における遺伝子発現調節. 第 61 回日本感染症学会東日本地方回学術集会/第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会/第 95 回日本細菌学会関東支部総会. 10 月 10-12 日, 2012 年, 東京.
- 25) 星野泰隆, 石野敬子, 石川 淳. *Nocardia farcinica* のゲノム情報から見出したシデロフォア. 第 61 回日本感染症学会東日本地方回学術集会/第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会/第 95 回日本細菌学会関東支部総会. 10 月 10-12 日, 2012 年, 東京.
- 26) 石野敬子, 渋谷健太, 星野泰隆, 井口光孝. 病原性放線菌ノカルジアの *LtsA* の宿主細胞応答への関与. 第 56 回日本薬学会関東支部大会. 10 月 13 日, 2012 年, 東京.
- 27) 宮崎義継, 梅山 隆, 田辺公一, 山越 智, 金城雄樹, 大野秀明. 教育講演-4 肺真菌症をいかに診断するか. 第 49 回日本臨床生理学会総会. 10 月 18-19 日, 2012 年, 長崎.
- 28) 宮崎義継. 侵襲性真菌症への対応について. 平成 24 年度医師卒後臨床研修. 10 月 23 日, 2012 年, 東京.
- 29) 田辺公一, 名木 稔, 山越 智, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. 病原真菌 *Candida glabrata* の細胞外ステロール取り込み活性化機構. 第 41 回薬剤耐性菌研究会. 10 月 25-26 日, 2012 年, 下呂.
- 30) 宮崎義継. 真菌症について. 平成 24 年度動物由来感染症対策技術研究会. 11 月 2 日, 2012 年, 東京.
- 31) 金子幸弘, 田辺公一, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. COX 阻害剤による *Candida albicans* の抗真菌薬感受性変化と排出ポンプ発現誘導. 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会. 11 月 10-11 日, 2012 年, 東京.
- 32) 木村雅友, 大野秀明, 梅山 隆, 宮崎義継. アスペルギルスとクリプトコックスによる肺混合感染の 2 手術例. 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会. 11 月 10-11 日, 2012 年, 東京.
- 33) 大久保陽一郎, 大野秀明, 篠崎 稔, 宮崎義継, 根本哲生, 若山 恵, 栃木直文, 笹井大督, 石渡誉郎, 中山晴雄, 下平佳代子, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 職玉珠, 北原加奈子, 山本慶郎, 渋谷和俊. マウス肺クリプトコッカス症モデルを用いた感染防御ならびに構築変換の解析. 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会. 11 月 10-11 日, 2012 年, 東京.
- 34) 田辺公一, 梅山 隆, 金子幸弘, 山越 智, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida glabrata* の生体内における病原因子; 鉄欠乏における遺伝子発現調節. 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会. 11 月 10-11 日, 2012 年, 東京.
- 35) 山越 智, 梅山 隆, 田辺公一, 金子幸弘, 橋本ゆき, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* の細胞壁、分泌蛋白質 B-11 の機能解析. 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会. 11 月 10-11 日, 2012 年, 東京.
- 36) 石川 淳. 次世代シーケンサーによる「とりあえずゲノム」解析のすすめ. 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会. 11 月 10-11 日, 2012 年, 東京.
- 37) 白砂圭崇, 齋藤恭子, 村上裕子, 深澤秀輔, 鈴木哲郎, 脇田隆宇, 花田賢太郎, 千葉 丈, 安部 良, 深澤征義. 高感染能を有する HCV JFH-1 適応変異株の性状解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 11 月 13-15 日, 2012 年.
- 38) 宮坂智充, 青柳哲史, 内山美寧, 國島広之, 賀来満夫, 石井恵子, 中山俊憲, 植村靖史, 大石和徳, 金城雄樹, 宮崎義継, 川上和義. 23 価肺炎球菌ワクチン接種後の抗体産生における NKT 細胞の役割に関する臨床免疫学的検討. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会. 11 月 17-18 日, 2012 年, 横浜.
- 39) 宮坂智充, 外山真彦, 赤堀ゆきこ, 石井恵子, 金城雄樹, 宮崎義継, 中山俊憲, 岩倉洋一郎, 西城 忍, 大石和徳, 川上和義. 23 価肺炎球菌多糖体ワクチンによる血清型特異的 IgG 産生における NKT 細胞と Dectin-2 の役割. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会. 11 月 17-18 日, 2012 年, 横浜.
- 40) Norihito Tarumoto, Keigo Ueno, Akiko Okawara, Yuki Kinjo. A limited role for iNKT cells in controlling systemic *Candida albicans* infection. 第 41 回日本免疫学会学術集会. 12 月 5-7 日, 2012 年, 神戸.

生物活性物質部

- 41) 石川 淳. 「放線菌ゲノム解析と二次代謝産物生合成遺伝子情報の効果的利用」. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」 生合成マシナリー: 生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御 第4回公開シンポジウム. 12月7-8日, 2012年, 東京.
- 42) 田辺公一, 名木 稔, 中山浩伸, 山越 智, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. 病原真菌 *Candida glabrata* における細胞外ステロール取り込み. 第35回日本分子生物学会年会. 12月11-14日, 2012年, 福岡.
- 43) 上野圭吾, 金城雄樹, 大川原明子, 山越 智, 中 崇, 梅山 隆, 樽本憲人, 大野秀明, 土江松美, 藤原永年, 宮崎義継. サイトカイン産生誘導における *Candida albicans* マンナン抗原の作用・ β -1,2-マンノシドがもたらす抑制的作用について. 真菌症フォーラム 第14回学術集会. 2月16日, 2013年, 東京.
- 44) 右山洋平, 柳原克紀, 金子幸弘, 賀来敬仁, 原田陽介, 山田康一, 長岡健太郎, 森永芳智, 宮崎泰可, 中村茂樹, 今村圭文, 泉川公一, 掛屋 弘, 田代隆良, 河野 茂. マウス緑膿菌性肺炎モデルにおける N-アシルホモセリンラクトナーゼ aiiM の効果. 第47回緑膿菌感染症研究会. 2月22-23日, 2013年, 札幌.
- 45) 大野秀明, 宮崎義継. 真菌感染症について. 平成24年度希少感染症診断技術研修会. 2月27日, 2013年, 東京.
- 46) 大野秀明. 真菌感染症制御のポイント (Meet the expert4). 第28回日本環境感染学会総会. 3月1-2日, 2013年, 横浜.
- 47) 田辺公一. 抗真菌薬耐性機構と対策. 第86回日本細菌学会総会. 3月18-20日, 2013年, 幕張.
- 48) 石川 淳. De novo アセンブリーの最適化と二次代謝生合成遺伝子発見ツールの開発. 第86回日本細菌学会総会. 3月18-20日, 2013年, 幕張.
- 49) 湯川清孝, 森 梢, 金子幸弘, 高木瑛実子, 秦田勇二. 酸性バチルス溶菌酵素の探索. 日本農芸化学 2013年度大会. 3月24-28日, 2013年, 仙台.
- 50) 友常久実子, 土田美帆, 春日 和, 小林正之, 上松 仁, 池田治生, 石川 淳, 小嶋郁夫. セルラーゼ分泌性 *Streptomyces* 属放線菌からのセルラーゼ遺伝子群の単離・解析および異種放線菌と大腸菌における発現. 日本農芸化学会 2013年度大会. 3月24-28日, 2013年, 仙台.
- 51) 片岡憂祐, 曹 志生, 石川 淳, 木梨陽康, 荒川賢治. 放線菌 *Streptomyces rochei* のPQQ破壊株が生産する抗カビ化合物ペンタマイシンの解析. 日本農芸化学会 2013年度大会. 3月24-28日, 2013年, 仙台.
- 52) 佐藤圭創, 大門美保, 築島謙太郎, 尾仲宏康, 石川 淳, 大利 徹. ペプチド系抗生物質、ボトロマイシン生合成機構の解明. 日本農芸化学会 2013年度大会. 3月24-28日, 2013年, 仙台.
- 53) 野池基義, 雄谷洗一, 佐藤圭創, 丸山千登勢, 濱野吉十, 石川 淳, 大利 徹. ペプチド系抗生物質、フェガノマイシン生合成機構の解明. 日本農芸化学会 2013年度大会. 3月24-28日, 2013年, 仙台.
- 54) 深澤秀輔, 益見厚子. BET ファミリータンパク質の局在と機能に関する領域の解析. 日本薬学会第133年会. 3月27-30日, 2013年, 横浜.